Aus der Universitätskinderklinik Würzburg.
Vorstand: Professor Dr. Hans Rietschel

Ergebnisse der Löwensteinschen Salbenmethode bei aktiver Diphtherie-Immunisierung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

FRIEDRICH WILHELM JÜRGENS

aus Elz bei Limburg (Lahn)

Würzburg 1937

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät, Würzburg.

Referent: Professor Dr. H. Rietschel.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

E. v. Behring, dem Entdecker der passiven Immunisierung gegen Diphtherie, blieb es auch vorbehalten, unter seiner Leitung die ersten Versuche einer aktiven Immunisierung gegen Diphtherie am Menschen durchführen zu lassen. Zwar waren schon von Babes und Th. Smith Versuche mit einer Toxin-Antitoxinmischung am Tier gemacht worden, aber erst v. Behring baute diese Methode aus und wandte sie beim Menschen an. Während er bei der passiven Immunisierung von dem Gedanken ausging, dem mit Toxin überschwemmten Körper durch das Antitoxin eine Abwehrkraft zur Verfügung zu stellen, galt es bei der aktiven Immunisierung, den Körper in einen solchen Zustand zu versetzen, daß er gegen eine Infektion von Anfang an geschützt war. Mit einer passiven Immunisierung war das nicht zu erreichen, da das eventuell auch prophylaktisch gespritzte Serum als ein dem Körper artfremder Bestandteil bald wieder ausgeschieden wurde. Es galt den Körper selbst zur Bildung von Antitoxinen zu veranlassen und so einen dauernden Immunitätszustand gegen Diphtherie zu erreichen. Dazu dient die aktive Immunisierung mittels Toxin—Antitoxingemischen (T.A. Gemischen).

Von Behring benutzte dazu 1913 unterneutralisierte T. A.-Gemische. Es war hier ein Ueberschuß von Toxin in den Gemischen. Besser bezeichnet man diese Gemische aber als ungesättigt, da ein Ueberschuß von freiem Toxin von extremen Ausnahmen abgesehen in den Gemischen nicht vorkommt. Ungefähr gleichzeitig begann Park in Amerika mit Versuchen einer aktiven Immunsierung. Später wurden auch neutralisierte und überneutralisierte T. A.-Gemische verwandt. Bei letztem Gemisch spielte durch den Ueberschuß an Antitoxin die Frage mit hinein, daß eine passive Immunisierung, wie sie infolge dieser überneutralisierten Gemische doch auch vorgenommen wird, die Wirkung der aktiven Immunisierung hemmt. So wendet man heute meist wohl nur noch unterneutralisierte T. A.-Gemische an.

Im Verlauf der Versuche der aktiven Immunisierung mittels T. A.-Gemischen kam man auch zu den Impfungen mittels der Toxinantitoxinflocken. Wenn man gleiche Mengen eines frischen Diphtherietoxins mit verschiedenen Mengen eines frischen antitoxischen Diphtherieserums versetzt, so bemerkt man nach einer gewissen Zeit, daß eine leichte Flockung auftritt. Diese Flockung wurde als eine Bindung von Toxin mit Antitoxin erkannt und dann als T. A. F.-Präparate zur Immunisierung verwandt.

1908 hatte Löwenstein mit Erfolg Formaldehyd benutzt, um Tetanustoxin in eine ungiftige Modifikation desselben zu verwandeln. Dies versuchte nun 1923 Ramon auf das Diphtherietoxin anzuwenden und hatte damit Erfolg. Das so von ihm geschaffene Formoltoxoid nannte er Anatoxin. Es ist hier die giftige Komponente des Diphtherietoxins beseitigt, während die antigene Komponente erhalten ist und so Antikörper gegen Diphtherie bildet.

Anfangs wurden zumal in Amerika größere Versuche mit der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie gemacht. Nach dem Kriege beschäftigte man sich auch in Deutschland wieder mehr mit diesem Gebiete. Die schönen Erfolge der aktiven Immunisierungsmethode gegen Diphtherie, wie sie, zumal in Amerika, Frankreich und neuerdings auch in Deutschland — es ergab sich z. B. im Bezirk Aachen-Land beim Vergleich der Morbidität von geimpften mit ungeimpften Personen ein Verhältnis von 1 : 6,5 — erreicht worden sind, sind nun ein neuer Ansporn geworden, die Nachteile der Impfungsmethoden zu beseitigen; denn leider haben die einzelnen Impfstoffe mehr oder weniger solche. Bei den T. A.-Präparaten besteht die Gefahr einer Sensibilisierung. Durch Verwendung von Ziegen- und Rinderserum statt Pferdeserum hat man versucht, dieser Gefahr möglichst aus dem Wege zu gehen. So steht einer eventuell später nötigen Pferdeseruminjektion nichts im Wege. Bei den T. A. F-Präparaten geht das aber nicht, da Ziegen- und Rinderserum schlecht flocken. Weiter haben die T. A. F.-Präparate den Nachteil, daß sie sehr langsam wirken. Das Anatoxin, wohl das wirksamste Antigon, hat die unliebsame Eigenschaft, daß es hier, zumal bei den Wiederholungen der Injektionen, zu unliebsamen Reaktionen kommt, die auf eine Ueberempfindlichkeit gegen das Anatoxin zurückzuführen sind. Diese Erscheinungen treten besonders bei älteren Individuen auf. Alle diese Immunisierungsmethoden haben den Nachteil, daß bei ihnen Injektionen nötig sind, bei den T. A. F.-Präparaten meist zwei und bei dem Anatoxin meist drei.

So hat man immer wieder versucht, einmal die unliebsamen Reaktionen zu mindern, und dann auch eventuell eine andere Art der Einverleibung der Impfstoffe zu finden. So versucht man, zumal bei dem Anatoxin, konzentriertere und reinere Präparate zu gewinnen. Betreffs einer anderen Art der Einverleibung ergaben Versuche einer enteralen Immunisierung keinen Erfolg. Dziergowski versuchte die Immunisierung auf nasalem Wege. Ramon und Zöller versuchten das ebenfalls mit einem Anatoxinglycerinpräparat. Die Erfolge waren umstritten. Böhme und Riebold erprobten das Diphkutan. Es wurden hier lebende Diphtheriebazillen auf die scarifizierte Haut gebracht. Szüle machte Versuche mit aktiver und passiver Immunisierung auf perkutanem Wege. Die aktive Immunisierung versagte bei die-

ser Methode. Ende 1927 begann Löwenstein mit seinen Versuchen der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie auf perkutanem Wege, und hiervon soll in folgendem die Rede sein.

Zu seinen Versuchen verwandte er unfiltrierte, mit Formol behandelte Diphtheriebazillen. Dazu kam eine Salbengrundlage. Bei seinen Versuchen an Meerschweinchen rieb er achtmal 3 ccm Salbe ein. Bei den Versuchen an Kindern wurden drei Einreibungen in Abständen von 14 Tagen gemacht. Bei Erwachsenen soll mehr Salbe eingerieben werden als bei Kindern. Die Einreibungen sollen einmal oder eventuell zweimal jährlich wiederholt werden mit ein oder zwei Tuben Salbe. Der A. T.-Gehalt soll frühestens vier Wochen nach der letzten Einreibung geprüft werden. Die Immunität tritt am 50. bis 60. Tage nach der letzten Einreibung auf. Ihr Höhepunkt ist nach vier Monaten erreicht.

Aus den Versuchen der anderen Autoren ergibt sich, daß in der Mehrzahl der Fälle dreimal in Abständen von ungefähr vierzehn Tagen eingerieben wurde. Vor der Einreibung wurde die Haut meist entfettet. Die Menge der Salbe ist von den einzelnen Autoren zum Teil sehr verschieden angegeben worden. Zumeist wird wohl an der Brust oder am Rücken eingerieben. Es soll mit nasser Hand bis zum Verschwinden der Salben eingerieben werden. Nach der Einreibung darf die Haut 24 Stunden nicht gewaschen werden. Es wurde zumeist eine fettige Salbengrundlage genommen. Die neue Salbe Löwensteins enthält nach Haßmann 40 A. E. im ccm.

Löwenstein fordert von einer Methode zur aktiven Diphtherieimmunisierung, daß sie absolut harmlos ist, daß sie leicht durchführbar ist und daß sie möglichst verläßlich ist. Er glaubt dies bei seiner perkutanen Immunisierung erreicht zu haben.

Die Harmlosigkeit dieser Methode wird von allen Autoren anerkannt. Außer geringen lokalen Erythemen, leichten Follikulitiden und Ekzemen, die bisweilen vorübergehend auftraten, wird nur von Pockels einmal ein Fall starker Follikulitis erwähnt. Haßmann erwähnt das Auftreten von leichtem Fieber bei seinen Einreibungen. Auf der anderen Seite wurden von Löwy Kinder einer Lungenheilstätte und von Siegl und Drach Kinder mit inaktiver Tuberkulose ohne irgendwelche stärkere Reaktion mit Ausnahme einiger leichter Follikulitiden eingerieben. Löwenstein selbst kennt keine Gegenanzeige gegen seine Einreibungen. Höchstens könnte es eine Hautkrankheit sein.

Die Methode ist leicht durchführbar, was auf ihrer perkutanen Anwendung beruht. Es fällt hier die Injektion weg, im Gegensatz zu den anderen Immunisierungsmethoden. Das ist um so wichtiger, weil für die Mentalität der Bevölkerung der meist nötige Schicktest schon eine Impfung wenig angenehm macht. Wenn allerdings unter Umständen eine Einreibungszeit von einer halben Stunde gefordert wird, so ist das ein Nachteil der Me-

thode. Ebenso wäre eine nach der ersten Immunisierung des öfteren zu wiederholende Einreibung wohl auch ungünstig für die Einfachheit der Methode. Für langandauernde umfassende Vorbereitungen, die man doch wohl nur in der Klinik oder in Sanatorien leichter durchführen kann, dürfte dasselbe gelten. Auch möglichst geringe Unkosten einer Impfung spielen eine Rolle.

Löwenstein griff auch deshalb zur perkutanen Methode, weil er den Effekt eines akuten Exanthems künstlich nachahmen wollte. Da ein akutes Exanthem praktisch unanfechtbare Immunität verleiht, wollte er so die Haut durch künstliche Infektion dazu zwingen. In seinen Vorversuchen rieb er Meerschweinchen Toxin ein und erzielte so Immunität gegenüber subkutaner Injektion von 2 D. let. m. Toxin. So bewies er die entgiftende Kraft der Haut und ihre Fähigkeit zur Immunisation. Szüle hatte allerdings bei seinem Versuch einer aktiven Immunisierung mittels einer 50%-Toxinsalbe keinen Erfolg. Löwenstein ist der Ansicht, man solle zur Erreichung einer Immunität solche Organsysteme zur Antikörperbildung heranziehen, die selbst normalerweise von dieser Krankheit wenig oder gar nicht betroffen werden. Kuschnarjen erklärt sich die Erzielung einer Immunität durch aktive Immunisierung so, daß hierdurch die Rezeptoren der empfänglichen Hautzellen abgesättigt werden und so später kein Diphtherietoxin mehr aufnehmen können. Nach Wolff-Eisner liegt die Bedeutung der Haut für die Immunität darin, daß sie einmal die Gifte abwehrt, indem sie sie zum Teil an sich zieht und so nicht nach innen kommen läßt (Winkelriedfunktion), zum zweiten darin, daß die Haut Antikörper bildet. So kommt es zur Umstimmung der Haut bei Infektionskrankheiten, wie die Hautteste beweisen.

Ob eine Impfung gegen Diphtherie Erfolg hat, wird heute auf drei Arten geprüft. Es wird der A. T.-Gehalt festgestellt, der Schicktest gemacht und schließlich die Morbidität der geimpften mit der der ungeimpften verglichen. Letztere Art der Prüfung einer Immunität gegen Diphtherie ist wohl die sicherste. Sie ist aber naturgemäß auch am schwierigsten durchzuführen. Die beiden anderen Methoden zur Prüfung einer Diphtherieimmunität sind wohl leichter durchzuführen. Sie stehen aber im engsten Zusammenhang mit der Frage, was man unter Immunität gegen Diphtherie versteht. Daneben ist noch der Tierversuch ein wichtiges Hilfsmittel zur Feststellung der Wirkung eines Impfstoffes.

Daß die Feststellung des Antitoxintiters von großer Bedeutung für die Erkennung der Immunität gegenüber Diphtherie ist, wird, von einzelnen Ausnahmen abgesehen (Friedberger), von allen Autoren anerkannt. Während aber manche in dem Antitoxintiter allein den maßgebenden Faktor für eine Diphtherieimmunität sehen, ist derselbe für viele nur ein Teil der Immuni-

tätslage des Körpers gegenüber der Diphtherie. Daß Menschen mit einem A. T.-Titer, der wohl nach allgemeiner Ansicht für eine Immunität ausreicht, erkrankt sind, hat sicher viel zu dieser Ansicht beigetragen. Seligmann erwähnt z. B., daß ein Kind mit einem A. T.-Gehalt von 1 AE, den es auf dreimalige Einreibung hin bekommen hatte, nach neuerlicher zweimaliger Einreibung an Diphtherie erkrankte. Opitz berichtet über 5 Fälle von Diphtherie bei Kindern, die $^1/_{50}$ und mehr AE hatten. Gegen den Einwand, daß die Patienten zur Zeit der Infektion schutzlos waren, erwähnt er, daß Neugeborene kaum in der Lage wären, so schnell A. T. zu bilden. Weiter haben die Untersuchungen auf den A. T.-Gehalt hin zum Teil schon am zweiten oder dritten Erkrankungstage stattgefunden. Es gibt nun auch viele Autoren, darunter Schick, die der Ansicht sind, daß in solchen Fällen der A. T.-Gehalt unmittelbar vor der Erkrankung herabgesunken sei. Nach Untersuchungen Hamburgers und seiner Schule gibt es jedenfalls ein solches Absinken des A. T.-Titers schon auf unspezifische Reize hin. Während die Poikilophilen ihren A. T.-Gehalt auf die verschiedensten Reize hin ändern können, haben die Isophilen einen stationären A. T.-Gehalt. Wenn die Diphtherie öfters ohne A. T.-Bildung heilt, so erklärt sich das Schick so, daß sich das Antitoxin oft erst sehr spät bildet. Bürgers ist der gleichen Ansicht. Es zeigt ihm aber dieser Umstand auch, daß dem Körper noch andere Kräfte zur Abwehr der Diphtherie zur Verfügung stehen müssen. Es gibt dann auch noch solche Individuen, die zur A. T.-Bildung überhaupt unfähig sind. Sie sind dann wohl zu den Dysergikern Hamburgers zu rechnen. Was diese Kräfte sind, die, abgesehen vom A. T., den Körper gegen Diphtherie immun machen, darüber ist wenig bekannt. Neben der humoralen Immunität gegen Diphtherie gibt es für die meisten Autoren die zelluläre Immunität. Der Körper ist in Bereitschaft, auf neue spezifische Reize hin mit A. T.-Bildung zu reagieren. Je schneller er mit der Bildung von A. T. reagiert, desto geringer ist die Gefahr, daß er erkrankt. Diese Umstimmung kann durch vorherige Erkrankung, stille Feiung und durch aktive Immunisierung erworben sein. Es ist auch leichter, einen schon vorhandenen Titer zu steigern, als ein A. T.-freies Individuum zur A. T.-Bildung zu bringen. Das spricht auch für eine Umstimmung des Körpers auf den Reiz des Toxins hin. Poekels ist der Ansicht, daß diese Umstimmung des Körpers sich aber immer, wenn auch nur in einer vorübergehenden A. T.-Steigerung bezw. A. T.-Neubildung, zeigen müsse. Krankheiten, die den Organismus schwächen, sind auch in der Lage, die Diphtherieempfänglichkeit eines Menschen zu beeinflussen. Neben dem A. T.-Gehalt des Blutes spielt der A. T.-Gehalt des Gewebes eine Rolle für die Immunitätslage des Körpers. So ergibt sich, daß der A. T.-Gehalt des Blutes für die Immunitätslage des Menschen von großer Bedeutung ist, und

so die Bestimmung des A. T. uns wichtige Aufschlüsse über diese geben kann. Was die Menge des A. T. angeht, die zum Schutze eines Individuums genügt, so gibt v. Behring, Kleinschmidt und Viereck sie mit $^1/_{20}$ A. E. als ausreichend an. Opitz hält 0,03 A. E. für ausreichend. Schick glaubt, daß das Vorhandensein von $^1/_{50}$—$^1/_{100}$ A. E. vor leichter, ein Titer von $^1/_{30}$ A. E. vor schwerer Diphthérieinfektion schütze.

Die Bedeutung des Schicktestes für die Frage, ob ein Individuum immun ist oder nicht, ist sehr umstritten. Nach Michiels und Schick war ursprünglich 0,031 A. E. die Grenze, die man für einen negativen Schicktest annahm. Später erklärten Schick, v. Groer und Kassowitz, daß bei einem A. T.-Gehalt von 0,005 A. E. der Schicktest auch einmal negativ sein könne. Kellog und Stevens stellten in 25% fest, daß trotz Mangels von A. T. der Schicktest negativ war. Pockels lehnt den Schicktest völlig ab. Das tut auch Jensen, ebenso Kolle, da man nicht weiß, wieviel A. T. genügt, um den Körper immun zu machen. Kaan lehnt ihn auch ab, da er einen Krankheitsfall trotz negativen Schicktestes erlebte. Der Erkrankte war allerdings Bazillenträger. Bürgers warnt vor dem Satz: „Schicknegativ = immun", denn es sind noch lange nicht alle schickpositiven Individuen ohne weiteres für Diphtherie prädisponiert. Nach Schick dagegen sagt der positive Ausfall des Testes, daß kein oder zu wenig A.T. vorhanden ist, um vor Diphtherie zu schützen. Nach ihm reagieren alle an Diphtherie erkrankten Individuen vor der Injektion des Heilserums positiv mit Ausnahme der kachektischen Individuen und der unempfindlichen Neugeborenen. Auch bei bösartiger Diphtherie kann der Schicktest einmal negativ sein. Kassowitz glaubt, daß ein positiver Schicktest nicht immer gegen eine Immunität spricht. Er betont weiter, daß die Schickprobe sicher in hohem Maße vom A. T.-Gehalt des Gewebes abhängig sei. Bessau glaubt, daß ein negativer Schicktest immer ein Zeichen einer Umstimmung des Körpers sei. Die A. T.-Abgabe an das Blut sei mehr fakultativer Art. Da der Schicktest ein Hauttest ist, so könnte er auch nur ein Zeichen von lokaler Immunität der Haut sein, ohne daß das andere Gewebe umgestimmt wäre. Die mangelnde genaue Standardisierung des Schicktesttoxins ist wohl oft eine Ursache für den verschiedenen Ausfall des Testes bei demselben A. T.-Gehalt. Die individuellen Eigenschaften werden aber sicherlich auch mitsprechen, bei welchem A. T. Werte ein Individuum schick— negativ oder positiv reagiert. Da der Schicktest an sich selbst als aktive Immunisierung wirken kann, so macht ihn das auch nicht zu einem scharfen Test dafür, ob eine aktive Immunisierung gute oder schlechte Erfolge hat. H. Schmidt und mit ihm viele andere Autoren sind der Ansicht, daß ein A. T.-Gehalt von $^1/_{20}$—$^1/_{30}$ A. E. einen negativen Schicktest gibt, während man aber nicht von einem negativen

Schicktest auf einen bestimmten A. T.-Gehalt schließen darf. Deshalb ist es sicherer, auch schicknegative Kinder zu impfen.

Da es leicht ist, im Tierversuch eine künstliche Infektion zu setzen, so begann auch Löwenstein seine perkutanen Immunisierungsversuche an Meerschweinchen. Er rieb ihnen 50—300 D. let. m. Toxin ein. Nach Wiederholung der Einreibung wurden 8 Tage später 2 D. let. m. Toxin subkutan eingespritzt. Während die Kontrolltiere eingingen, erkrankten die eingeriebenen Tiere nicht. Szüle dagegen hatte bei seinen Einreibungen mit einer 50%-Diphtherietoxinsalbe keinen Erfolg. Die Meerschweinchen gingen an Diphtherie ein. Nach Einreibung von Anatoxinsalbe erzielte Löwenstein dann gegen 5 D. let. m. Toxin bei seinen Tieren Immunität. Günstige Resultate im Tierversuch erzielten weiterhin Baar und Grabenhofer, deren Tiere $^1/_5$ D. let. m. Toxin intrakutan reaktionslos vertrugen. Sie erwiesen sich auch gegen bazilläre Infektion resistent. Die Tiere wurden allerdings achtmal eingerieben. Bei Versuchen von Isabolinsky zeigte sich, daß die Häufigkeit des Einreibens und der Abstand von der Einreibung bis zum Tag der Prüfung großen Einfluß auf das Ergebnis der perkutanen Immunisierungsmethode haben. Nach neunmaliger Einreibung hatte ein Tier 73 Tage nach der letzten Einreibung 3 A. E. und es vertrug 20 D. let. m. Toxin. Auch 2 ccm einer 24stündigen Diphtheriekultur vertrug es. Wie Bürgers berichtet, zeigte sich an Tierversuchen, die Schmidt und Fjord-Nielsen an 300 Tieren durchführten, daß bei einem Titer von 0,02 A. E. völlige Immunität besteht. Negative Ergebnisse erzielten im Tierversuch: Kolle, Wildtgrube, Bekker, Ibrahim, Otto und Blumenthal, S. Schmidt, Nélis, Schafer und Rignani. Einzelne Autoren haben allerdings weniger oft eingerieben. Wildtgrube rieb z. B. nur dreimal ein und erzielte einen Titer von 0,02—0,08 A. E. 3—6 Monate nach der Einreibung erhielten die Tiere die fünffache D. let. m. lebender virulenter Diphtheriebazillen eingespritzt. Nur das Tier mit 0,08 A. E. überlebte das. Es bekam nur eine ausgedehnte Nekrose. Bürgers fand bei seinen eigenen Versuchen auch keine guten Ergebnisse. Nach ihm ist die Meerschweinchenhaut vielleicht zur perkutanen Immunisierung schlecht geeignet. Bei den günstigen Resultaten der Salbenmethode ist auch an die etwa beim Rasieren der Haut gesetzten Verletzungen zu denken.

Ueber die Erfolge der Löweinsteinschen Salbenmethode beim Menschen sind die Ansichten auf Grund der Ergebnisse sehr verschieden. Auf Grund des Schicktestes und der Ergebnisse der A. T.-Bestimmung sprechen sich folgende Autoren mehr oder weniger anerkennend über das Löwensteinsche Verfahren aus: Baar und Grabenhofer, Haßmann, Bürgers, Urbanitzky, Thoenes, Abt und Feingold, Fiorentini, Bosko und Scarzella, Isabolinsky und Löwy. Sie er-

reichten bei ihren Einreibungen in ungefähr 50—90% einen negativen Schicktest. Der A.-T.-Gehalt zeigte allerdings oft große Schwankungen. Neben ganz minimalen Steigerungen kamen solche über 1 A. E. vor. Stejskal erreichte mit 3 Einreibungen 4 A. E. Schlechte Erfolge hatten: Rosenblüth, Blumenthal, Pockels, Nobel, Polonyi, Seligmann, Kornfeld und Neumann, Nélis und Repetto, Pincherle und Migliori und Weißig. Eine Ursache für diese verschiedenen Resultate zu finden ist schwer. Abgesehen von der Schwierigkeit, die Immunitätslage eines Menschen mittels des Schicktestes und der A. T.-Bestimmung endgültig zu beurteilen. dürfen noch folgende Punkte hierbei ins Gewicht fallen. Der Zeitpunkt der Feststellung des Ergebnisses der Immunisierung wird zum Teil von den einzelnen Autoren sehr verschieden angegeben. Nach Löwenstein tritt die Immunität 50—60 Tage nach der letzten Einreibung ein. Dann soll nach ihm erst eine Prüfung vorgenommen werden. Der Höhepunkt der Immunität ist nach ihm etwa erst nach 4 Monaten erreicht. Nobel dagegen prüfte z. B. schon 22 Tage nach der letzten Einreibung und bekam nur in 35 % einen negativen Schicktest. Bei einer 4 Monate darauf folgenden Prüfung blieb das Ergebnis allerdings dasselbe. Weiter empfiehlt Löwenstein, bei älteren Individuen mehr Salbe einzureiben. Urbanitzky führt ihre schlechteren Resultate bei älteren Individuen auf diesen Punkt zurück. Es wurde von den einzelnen Autoren jedenfalls oft eine sehr verschiedene Menge Antigens zur Einreibung verwandt. Die Anzahl der Einreibungen spielt auch eine große Rolle. Löwenstein empfiehlt drei Einreibungen im Abstand von 14 Tagen. Wenn Blumenthal z. B. bei seinen Einreibungen einen schlechten Erfolg hat, so ist das vielleicht darauf zurückzuführen, daß er nur zweimal einrieb. Baar und Grabenhofer zeigen das überzeugend an ihren Tierversuchen. Weiterhin spielt die Stärke der Salbe eine Rolle. In seiner neuen Salbe hat Löwenstein 40 A. E. im ccm. Haßmann zeigte, daß mit dieser Salbe die Immunität viel schneller einsetzte. Ueber viele Salben ist von den Benützern nichts angegeben. Die Salbengrundlage dürfte auch die Wirkung des Antigens beeinflussen und so zu den verschiedenen Ergebnissen des Löwensteinschen Verfahrens beitragen. Neuerdings sind Siegl und Drach durch ihre Erfahrungen mit dem „Operat 403" zu der Ansicht gekommen, daß die ursprünglichen Präparate Löwensteins besser wirkten. Die Lokalisation der Einreibungsstelle und auch die Zeit der Einreibungsdauer haben vielleicht auch eine Bedeutung für die Wirkung des Antigens. Blumenthal glaubt die Möglichkeit einer stillen Feiung bei der Einreibungsmethode nicht ausschließen zu können. Baar und Grabenhofer sind dagegen entgegengesetzter Ansicht. Da die Einreibungen oft in Kindergärten usw. vorgenommen werden, wo es doch sicher mehr oder weniger

Bazillenträger gibt, besteht die Möglichkeit einer stillen Feiung doch wohl oft. Es sind aber auch Untersuchungen bekannt, wo eine solche Möglichkeit ausgeschlossen war. Um es zu vermeiden, daß eventuell der Schicktest als Ursache der Immunität betrachtet werde, empfiehlt Pfaundler, einen solchen vor der aktiven Immunisierung nicht zu machen. Da aber oft der Schicktest allein zur Prüfung über den Ausfall einer aktiven Immunisierung verwandt wird, so weiß man dann nicht, wieviele vorher schickpositive durch die Immunisierung schicknegativ geworden sind. Man weiß also dann nicht, wie das Impfmittel in seiner Wirkung zu beurteilen ist. Wenn behauptet wird, daß die, die überhaupt auf eine aktive Immunisierung reagieren, auch ohne dieselbe durch stille Feiung immun würden, so hält dem Pfaundler entgegen, daß sie durch die Immunisierung dann früher geschützt würden. Löwenstein selbst hält auch den Zeitpunkt nach Beendigung des ersten Lebensjahres für den günstigsten zur Immunisierung. Wenn man allerdings den Prozentsatz betrachtet, der bei der Löwensteinschen Methode schickpositiv bleibt, so ergeben die übrigen Impfmethoden gegen Diphtherie in den meisten Fällen bessere Resultate. Das gilt ebenso für den A. T. Gehalt. Da nun aber gerade die Menschen an schwerer Diphtherie erkranken sollen, die trotz der Impfung schickpositiv bleiben, so ist das mit ein Grund, weshalb viele die perkutane Methode ablehnen. Es ist aber dabei zu bedenken, daß ein 100 %iger Erfolg wohl von keiner Impfmethode zu erwarten ist und daß auch die, die nicht immun werden, doch durch eine immunisierte Umgebung mehr geschützt sind als ohne die Impfung. Es hat sich nun weiterhin gezeigt, daß die Immunität, gemessen am Schicktest und am A. T.-Titer, bei der Löwensteinschen Methode oft bald abnimmt. Deshalb empfiehlt hier Löwenstein selbst, wie auch andere, eine alljährliche, eventuell auch öftere Wiederholung der Einreibung. Die Grundimmunität dürfte aber sicher auch noch in den meisten Fällen, in denen eine nachweisbare Immunität nicht mehr besteht, einen gewissen Schutz auch ohne Wiederholung der Einreibung für das vorher nachweisbar immune Individuum bilden. Ein Nachteil der Salbenmethode ist es auch, daß die Immunität im Vergleich zu den anderen Methoden später eintritt. Deshalb dürfen sich Immunisierungen mit der Salbe während einer Epidemie nicht empfehlen. Es sind aber auch Resultate bekannt, wie z. B. von Jakopp und Streit, wo sie mitten in einer Epidemie mittels der Salbenmethode einen Stillstand erreichten. Eine stille Feiung glaubten sie hierbei ausschließen zu können. Lagerborg und auch Doll machten ähnliche Erfahrungen. Da wohl ältere Individuen schwer zu immunisieren sind — sie wären wohl schon durch stille Feiung immun geworden — ist es für den Vergleich der einzelnen Ergebnisse von Nachteil, wenn hier nähere Angaben über das Alter der Impflinge fehlen.

Löwenstein betont auch, daß seine Methode antibazilläre Immunität verleihe. Er stützt sich da auf den Versuch Baar und Grabenhofers, die ein eingeriebenes Meerschweinchen an der Conjunktiva mit Diphtheriebazillen infizierten. Die Conjunktiva blieb hier unverändert, während ein Kontrolltier erkrankte. Kolle und Prigge sahen bei ihren Tierversuchen keinen solchen Erfolg. Eine solche lokale Immunität, wie sie Baar und Grabenhofer feststellten, spielt nach Knorr auch wohl nur am Auge eine Rolle.

Auch für Löwenstein selbst ist die Morbidität der nach seiner Methode immunisierten Kinder am bedeutsamsten für die Beurteilung seines Verfahrens. Nach seinen Berichten haben sich in dieser Richtung auch große Erfolge nach der Immunisierung gezeigt. Von den einzelnen Autoren, auf deren günstige Berichte Löwenstein hinweist, berichtet z. B. Mayr-Weber, daß nach den Einreibungen keine Diphtherie mehr aufgetreten sei, obwohl ein eingeschleppter und anfangs unerkannt gebliebener Diphtheriefall in zweitägigem Kontakt mit den eingeriebenen Kindern stand. Urbanitzky hielt nach den Einreibungen hin die Anstalt diphtheriefrei. Modry sah nach der Immunisierung bei den Kindern keine Diphtherie mehr, obwohl am Ort und sogar in den Familien der Kinder Erkrankungen vorkamen. Jakopp und Streit erzielten mit den Einreibungen den Abbruch einer Epidemie und Doll kam zu ähnlichen Ergebnissen. Löwy erlebte nur bei eingeschleppten Fällen Diphtherie. In vielen Fällen kam es aber auch zu Erkrankungen bei immunisierten Kindern. Siegl, Isabolinsky, Baar und Grabenhofer, Stransky führen sie teils darauf zurück, daß eine volle Immunität zur Zeit der Infektion noch nicht bestehen konnte, teils darauf, daß eine vorhandene Immunität wieder verloren gegangen war (Siegl, Weißig). Sehr schlechte Ergebnisse erzielten Gegenbauer und Gottlieb bei ihren ausgedehnten Einreibungen an über 5000 Kindern Wiens. Die Kinder wurden alle dreimal eingerieben. Bei einem Vergleich der Diphtheriemorbidität aller Wiener 2—6jährigen Kinder mit der Morbidität der eingeriebenen ergab sich ein Verhältnis von 24,1 % : 28 %. Gegenüber den nicht eingeriebenen Kindern erkrankten also rund 4 % eingeriebene Kinder mehr. Gegenbauer führt das auf die leichtere Ansteckungsmöglichkeit in den Kindergärten zurück. Die Beobachtungszeit der immunisierten Kinder erstreckte sich über 10—12 Monate. Die Morbidität war in den ersten zwei Monaten nach der Immunisierung, verglichen mit der Morbidität der unbehandelten Kinder, für die behandelten Kinder noch schlechter. Einen Erfolg hatten Gegenbauer und Gottlieb bei ihren Einreibungen jedenfalls nicht aufzuweisen. Es handelt sich hier immerhin auch schon um große Zahlen im Vergleich zum Beobachtungsmaterial von anderen Autoren, wo es sich öfters nur

um relativ wenig Kinder handelt. Löwenstein führt das schlechte Ergebnis auf Fehler der Einreibungstechnik zurück. Ueber Erkrankungsfälle von eingeriebenen Kindern berichten weiter: Seligmann, Sträßner, Zikowsky, Basch, Kornfeld und Neumann. Als Ursache für diese Mißerfolge glauben manche eine negative Phase nach der Einreibung annehmen zu können. Basch stellte bei zwei von zehn Eingeriebenen eine Titersenkung fest nach 6—12 Tagen. Von 80 immunisierten Individuen erkrankten drei 7—8 Tage nach der ersten Einreibung. Zikowsky glaubt, mit Erkrankungen, die sich 45—204 Tage nach der ersten Einreibung zeigten, auch auf eine negative Phase schließen zu können. Löwenstein selbst glaubt nicht an eine solche bei seiner Methode. Die Unterbrechung von Epidemien ist ihm ein Beweis dafür und nach Bessau und Prigge wird wohl heute das Vorkommen einer negativen Phase bei der aktiven Diphtherieimmunisierung abgelehnt. Prigge zeigt das an Tierversuchen mit Anatoxin. Einige glauben auch, daß die soziale Lage der Immunisierten eine Rolle spiele. Kinder, die der Immunisierung zugeführt würden, seien durch ihre soziale Lage an sich schon mehr vor der Diphtherie geschützt als die anderen. So könne eine Impfung einen Erfolg vortäuschen, der an sich durch mehrere Momente bedingt sei. Seligmann lehnt diesen Einwand ab. Den Erfolgen, die Jakopp und Streit, Stransky und Löwy bei ihren Einreibungen hatten, hält Gegenbauer entgegen, daß sie durch Klassensperrung, Entfernung der Bazillenträger, Desinfektion usw. begünstigt worden seien. Weiter hält Siegl z. B. den guten Ergebnissen Mayr-Webers entgegen, daß die Insassen der Anstalt nicht aus dem Ort selbst waren, wo die Diphtherie häufig war, sondern aus anderen Gegenden. Es sind also viele Umstände, die das Ergebnis der perkutanen Impfmethode beeinflussen können. Erfolge hat die Löwensteinsche Salbenmethode aber auch hinsichtlich der Morbidität sicherlich gehabt.

Dem großen Vorzug der perkutanen Immunisierung, der einmal in der einfachen Anwendungsweise, zum anderen in der Gefahrlosigkeit der Methode bezüglich Nebenreaktionen besteht, stehen aber auch die erwähnten Nachteile gegenüber. Es sind dies hauptsächlich: die umstrittene Immunisationskraft der Salbe, der geringe Prozentsatz des Erfolges gegenüber den anderen Immunisierungsmethoden, die erst sehr allmählich eintretende Wirkung der Salbe, die kurze Dauer der Immunität und die Notwendigkeit einer eventuell öfteren Wiederholung der Einreibung.

So ist nun immer wieder versucht worden, die Wirkung der perkutanen Immunisierung zu verbessern. Teils hat man das durch Veränderung der Salbe selbst, teils durch eine entsprechende Vorbehandlung zu erreichen versucht. Haßmann erzielte z. B. mit seinem Präparat, das gegenüber den früheren auf 40 A. E. ver-

stärkt ist, bessere Resultate als früher. Siegl und Drach glauben dagegen auf Grund ihrer Versuche mit dem Präparat „Operat 403", daß die früheren Präparate besser waren. Madsen stellte Bürgers ein Präparat zur Verfügung mit 900 I.E., womit Bürgers bei Erwachsenen befriedigende Ergebnisse erzielte. Nélis erhielt mit einer Salbe, die viermal bis fünfmal so stark wie die sonst gebrauchte war, schlechte Ergebnisse. Isabolinsky schließlich erzielte mit der Anatoxinsalbe bessere Ergebnisse als mit reinem Anatoxin (Anatoxin per se). Baar und Grabenhofer zeigten wohl als erste durch ihre Erfolge auf eine Senfölpackung hin, daß die Erzeugung einer Hyperämie günstig auf die Reaktionsfähigkeit der Haut wirken kann. Schon mit zweimaliger Einreibung erzielten sie günstige Resultate. Fiorentini behandelte Kinder mit Erzielung eines Sonnenerythems vor. Faberi bestrahlte auch vorher die Haut. Beide sahen aber damit keinen Erfolg. Rignani sah beim Vergleich von ultraviolettbestrahlten Kindern mit unbestrahlten Kindern nach der Einreibung keinen Erfolg der Vorbehandlung. Dagegen erzielten Bosko und Scarzella durch Vorbehandlung der Haut mit NaOH gute Erfolge. Ausgedehnte Versuche zur Verbesserung der Salbenwirkung machte auch Becker. Nach ihm scheinen an sich gut resorbierbare Eiweißkörper bei Anwesenheit von Fett schwer resorbierbar zu sein. Im Gegensatz zu den gleichzeitigen Versuchen, die er mit Toxineinreibungen machte, welche er durch Normasol, Quarzsand und Entfettung modifizierte, ergab die Veränderung der Anatoxinsalbe mit den gleichen Stoffen keine besseren Resultate. Zusatz von etwas A. T. ergab bei einem Versuche etwas bessere Resultate. Es zeigen sich also auch bei Versuchen zur Verbesserung der Salbenmethode verschiedene Resultate. Die Ergebnisse von Baar und Grabenhofer und von Bosko und Scarzella zeigen aber wohl doch, daß mit Erzeugung einer Hyperämie und mit keratolytischen Substanzen eine Verbesserung der Salbenmethode zu erreichen ist. Vielleicht würde auch ein Versuch mit einer Salbe, die zusammen mit einer Schwefelverbindung appliziert wird, bessere Resultate geben. Heute, wo die Diphtherie wieder zugenommen hat, wäre eine solche Verbesserung der Methode sehr zu begrüßen. Die Methode würde bei einer allgemeinen Durchführung dann auch kaum wegen ihrer einfachen Anwendung auf Widerstand bei der Bevölkerung stoßen.

Am Schlusse meiner Ausführung ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Hans Rietschel für die freundliche Ueberlassung des Themas, für seine wohlwollenden Ratschläge zu meiner Arbeit und für die Uebernahme des Referates meinen ergebenen Dank auszusprechen.

Schrifttum

Abt und Feingold: Amer. I. dis. Children 1931 41, 8—14.
Baar und Benedikt: Zeitschr. f. Khlk. 1931 50, 195—211.
— Klin. Wschr. 1930 II, 2395—2396.
Baar und Grabenhofer: Zeitschr. f. Khlk. 1929 48, 248—268.
— Wien. klin. Wschr. 1929 II, 930—932.
Basch: Wien. klin. Wschr. 1930 No. 15.
Becker: Zeitschr. f. Immunitätsf. 1929 62, 164—177.
Besredka: Compt, rend. Soc. Biol. Paris 1931 106, 87—89.
Bessau: Monatsschr. f. Khlk. 1932 52, Aussprache.
Blumenthal und Nassau: Zeitschr. f. Khlk. 1931 50, 742—747.
Bókay: Ergeb. in. Med. 1932 I. Teil Bd. 42, II. Teil Bd. 43, 428—638.
Bosco und Scarzella: Boll. Soc. ital. Pediatr. 1932 1. 706—708, 721—730 ref. Zentralbl. f. ges. Khlk. Bd. 28, 216.
Bürgers: Klin. Wschr. 1933 I, 775.
— Monatsschr. f. Khlk. 1932 51, 423—453.
— Ergeb. der Hygiene 1935 17, 231—306.
Doerr: Klin. Wschr. 1932 II, 1409—1415.
Doll: Med. Klin. 1930 No. 8.
Fiorentini: Pédiatria Riv. 1932 40, 642—652.
ref. Zentralbl. f. ges. Khlk. Bd. 27, 115.
Friedberger: Dtsch. med. Wschr. No. 9 und 10, 341 und 389.
— Med. Klin. 1931 No. 18 und 19, 645 und 686.
Friedemann: Monatsschr. f. Khlk. 1929 44, 322—344.
Gegenbauer und Gottlieb: Kinderärztl. Prax. 1932 3, 469—473.
— Zentralbl. f. Bakt. 1931 1, Orig. 122, *170—*183.
Gegenbauer: Zentralbl. f. Bakt. 1931 I. Orig. Aussprache.
— Monatsschr. f. Khlk. 1932 52, 351 Aussprache.
Glas: Wien. klin. Wschr. 1934 I. 273.
Haßmann: Münch. med. Wschr. 1932 I. 871—872.
— Arch. f. Khlk. 1931 93, 292—296.
Ibrahim: Zeitschr. f. Immunitätsf. 1929 62.
Isabolinsky und Karpatschewskaja: Zentralbl. f. Bakt. 1930 I. Orig. 119, 84—88.
Isabolinsky, Karpatschewskaja und Towjanska: Zeitschr. f. Immunitätsf. 1931 73, 27—31.
Jakopp und Streit: Wien. klin. Wschr. 1930 I. 300—302, u. 1931, 1052.
Jensen: Monatsschr. f. Khlk. 1932 52.
Lagerborg: Finska Läk. sällk. 1932 74, 460—463.
ref. Zentralblatt f. ges. Khlk. Bd. 27, 29.

Löwenstein: Dtsch. med. Wschr. 1929 I. 53—55.
— Klin. Wschr. 1929 II. 2283—2286.
— Münch. med. Wschr. 1930 883.
— Wien. klin. Wschr. 1929 193—196.
— Jahresk. f. ärztl. Fortb. 1932 23, Heft 10, 14—22.
— Zentralbl. f. Bakt. 1931 I. Orig.-Aussprache.
— Aeta paediatr. 1930 11, 358—361, 374—378.
ref. Zentralbl. f. ges. Khlk. Bd. 25, 779.
Löwy: Wien. klin. Wschr. 1929 I, 233—235.
Kaan: Wien. klin. Wschr. 1930 555.
Kegel und Gasul: Amer. I. dis. Children 1931 41, 45—47.
Kolle: Med. Klinik 1930 No. 49 und 50.
Kolle, Prigge und Fischer: Med. Klinik. 1932 No. 2.
Kornfeld und Neumann: Kl. Wschr. 1930 I, 143.
Mayr-Weber: Med. Klin. 1933 II, 1715—1716.
Modry: Med. Klin. 1933 II, 1177—1178.
Moreno: Ann. acad. méd. quir, espãn. 1931 18, 523—530.
ref. Zentralbl. f. ges. Khlk. Bd. 27, 346.
Nélis: Compt. rend. Soc. Biol. 1932 110, 554—556.
— Rev. d. Hyg. 1932 54, 729—751.
ref. Zentralbl. f. ges. Khlk. Bd. 27, 559
— Assoc. Franc. tr. 1932 565.
ref. Zentralbl. f. ges. Khlk. Bd 28, 518.
Nélis et Repetto: Ann. Igiene 1933 43, 32—50
ref. Zentralbl. f. ges. Khlk. Bd. 27, 771.
Nobel: Wien. klin. Wschr. 1931 I, 75—76.
— Klin. Wschr. 1930 I, 143.
— Aeta paediatr. 1930 11, 361—364 und 374—378.
ref. Zentralbl. f. ges. Khlk. Bd. 25, 779.
Opitz: Med. Klin. 1929 419.
— Klin. Wschr. 1924 2081 und 1927, 1701.
Otto und Blumenthal: Hyg. Zeitschr. 1930 111, 380.
Pfaundler: Klin. Wschr. 1928 No. 13 und 14.
Pincherle et Migliori: Boll. Soc. ital. Pediatr. 1932 1, 667—671 und 721—730.
ref. Zentralbl. f. ges. Khlk. Bd. 28, 213.
Pockels: Dtsch. med. Wschr. 1929 No. 14, 1930 No. 2 und 1931 I. 1017.
— Zentralbl. f. Bakt. 1931 I. Orig.-Aussprache.
Prigge: Med. Klin. 1931 I. No. 12.
— Zentralbl. f. Bakt. 1931 I. Orig.-Aussprache.
Rignani: Arch. ital. Mal. trach. ecc. 1935 369—376.
ref. Zentralbl. f. ges. Khlk. Bd. 30, 564.
Rosenblüth: Zeitschr. f. Khlk. 1931 50, 775—780.
Schafer: Compt. rend. Soc. Biol. Paris 1932 109, 457—459.
Schick: Monatsschr. f. Khlk. 1932 51, 454—469.
— Handb. f. Khlk. (Pfaundler—Schloßmann) 4. Aufl. II. Bd. Diphtherie.
Schmidt H.: Kl. Fortbild. Neue dtsch. Klinik. Ergänzungsband II. 1934.
Schmidt S.: Compt. rend. Soc. Biol. Paris 1930 104, 1351—1353.
— Ugeskr. Laeger 1930 I. 634—635.
ref. Zentralbl. f. ges. Khlk. Bd. 25, 100.
Seligmann: Kinderärztl. Prax. 1932 3, 17—28.
— Dtsch. med. Wschr. 1929 No. 27 und 1931 No. 3.

Seligmann und Happe: Ergebn. d. Hygiene 1930 11, 637—700.
Siegl: Wien. klin. Wschr. 1929 No. 41 und 1930 No. 7.
— Münch. med. Wschr. 1930 1054.
— Arch. f. Hygiene 1931 106.
— Arch. f. Khlk. 1930 91.
— Monatsschr. f. Khlk. 1929 44.
Siegl und Haßmann: Münch. med. Wschr. 1930 II, 1665.
— Arch. f. Khlk. 1930 91, 1—9.
Siegl und Drach: Wien. klin. Wschr. 1934 II, 965.
Stransky: Wien. klin. Wschr. 1930 II, 1316—1317.
Sträßner: Zentralbl. f. Bakt. 1931 I. Orig.
Thiele: Arch. f. Khlk. 1931 94, 175.
Thoenes: Monatsschr. f. Khlk. 1932 54, 337—342.
Urbain: Compt. rend. Soc. Biol. Paris 1934 115, 486—488.
Urbanitzky: Dtsch. med. Wschr. 1930 II, 1342—1344.
Weissig: Dissertation: Ueber die aktive Diphtherieimmunisierung. 1933 Frankfurt a. M.
Wildtgrube: Klin. Wschr. 1930, 1171.
Wolff-Eisner: Münch. med. Wschr. 1928, 1909.
Zikowsky: Wien. klin. Wschr. 1930, 268 und 908—909.

Lebenslauf

Ich, Friedrich Wilhelm Eduard Wilfried Jürgens, deutscher Staatsangehörigkeit, Sohn des Arztes Dr. med. Georg Jürgens und seiner Ehefrau Helene geb. Lichtschlag, bin am 29. August 1909 zu Elz im Kreise Limburg (Lahn) geboren. Daselbst besuchte ich 5 Jahre die Volksschule. Dann trat ich in das Gymnasium in Limburg über, wo ich am 17. März 1931 das Reifezeugnis erhielt. Ich entschloß mich Medizin zu studieren. Das Sommer-Semester 1931 verbrachte ich in Bonn. Im Winter-Semester 1931/32 ging ich nach Würzburg und verblieb dort bis zum Winter-Semester 1933/34 einschließlich. Nach fünf vorklinischen Semestern bestand ich während dieser Zeit am 4. August 1933 meine ärztliche Vorprüfung. Das Sommer-Semester 1934 verbrachte ich in Kiel. Im Winter-Semester 1934/35 studierte ich in Berlin. Im Sommer-Semester 1935 kehrte ich nach Würzburg zurück und bestand im Dezember 1936 das medizinische Staatsexamen.

Ehrenwörtliche Versicherung.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich zur vorliegenden Arbeit keinerlei fremdes Hilfsmaterial benutzt habe, außer dem im Schrifttumverzeichnis angegebenen.

Friedrich Wilhelm Jürgens.

Buchdruckerei E. Bechstein, Inhaber Wilhelm Hinckel
Wertheim am Main
1937